



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



THE
OFFICE OF THE
ATTORNEY GENERAL
STATE OF NEW YORK

IN SENATE

REPORT
OF THE
COMMISSIONER OF THE
DEPARTMENT OF
CORRECTIONS
FOR THE YEAR
1900

ALBANY:
PUBLISHED BY THE
UNIVERSITY OF THE
STATE OF NEW YORK
1901



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 18 FEV 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 18 FEV. 2003 Vos références pour ce dossier (facultatif) FRAV2003/0006		Réservé à l'INPI 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets - K2/144 20 avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie		<input checked="" type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> Demande de brevet initiale N° _____ Date _____ ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date _____ Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale N° _____ Date _____		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) <input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		AVENTIS PHARMA S.A. Société anonyme 3 0 4 4 6 3 2 8 4 _____	
Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays		20 avenue Raymond Aron 92 165 ANTONY FRANCE	
Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		Française 01 55 71 71 71 N° de télécopie (facultatif) 01 47 02 50 14 www.aventis.com	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

18 FEB 2003
 REMISE DES PIÈCES
 DATE 75 INPI PARIS
 LIEU 0301915
 N° D'ENREGISTREMENT
 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom	LE PENNEC		
Prénom	Magali		
Cabinet ou Société	AVENTIS PHARMA S.A.		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	PG N° 8850		
Adresse	Rue	20 avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165 ANTONY CEDEX	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)	01 55 71 71 57		
N° de télécopie (facultatif)	01 55 71 72 91		
Adresse électronique (facultatif)	magali.le-pennec@aventis.com		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. GUICHET	
Antony, le 18 février 2003		Magali LE PENNEC Fondée de Pouvoir	

NOUVEAUX DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS,
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION

La présente invention concerne de nouveaux dérivés
5 de la purine, leur procédé de préparation, les nouveaux
intermédiaires obtenus, leur application à titre de
médicaments, les compositions pharmaceutiques les
renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de
la purine.

10 L'invention a ainsi pour objet de nouveaux dérivés
de la purine.

Les produits de la présente invention possèdent des
propriétés inhibitrices de protéines kinases.

Parmi les kinases inhibées, on peut citer notamment
15 les protéines-kinases cycline-dépendantes appelées 'cdk'
notamment CDK1 et CDK2, GSK, GSK3Beta, CIV1, SARC, SRC
kinase (())Abl kinase, CAM kinase II, casein kinase II,
EGF-tyrosine kinase, IRK kinase, Map kinase (ERK 42),
MEK1 kinase, PKA, Protein kinase p56lck, Zap70, AKT ;
20 FAK, JNK3, PLK1.

Les protéines kinase sont une famille d'enzyme qui
catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de
résidus spécifiques de protéines tels que des résidus
tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations
25 peuvent largement modifier la fonction des protéines ;
ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important
dans la régulation d'une grande variété de processus
cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la
prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire,
30 la migration cellulaire ou la survie cellulaire. Parmi
les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles
l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains
processus représentent des cibles attractives pour
traiter les maladies cancéreuses ainsi que d'autres
35 maladies.



Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier, vis-à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, on peut citer notamment FAK (Focal Adhesion Kinase).

FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans la transduction du signal transmis par les intégrines, famille de récepteurs hétérodimériques de l'adhésion cellulaire. FAK et les intégrines sont colocalisés dans des structures périmembranaires appelées plaques d'adhérence. Il a été montré dans de nombreux types cellulaires que l'activation de FAK ainsi que sa phosphorylation sur des résidus tyrosine et en particulier son autophosphorylation sur la tyrosine 397 étaient dépendantes de la liaison des intégrines à leurs ligands extracellulaires et donc induites lors de l'adhésion cellulaire [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. L'autophosphorylation sur la tyrosine 397 de FAK représente un site de liaison pour une autre tyrosine kinase, Src, via son domaine SH2 [Schaller et al. Mol. Cell. Biol. 14 :1680-1688. 1994; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5 :413-421. 1994]. Src peut alors phosphoryler FAK sur la tyrosine 925, recrutant ainsi la protéine adaptatrice Grb2 et induisant dans certaines cellules l'activation de la voie ras et MAP Kinase impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire [Schlaepfer et al. Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer et al. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:435-478. 1999 ; Schlaepfer and Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. L'activation de FAK peut aussi induire la voie de signalisation jun NH2-terminal kinase (JNK) et résulter dans la progression des cellules vers la phase G1 du cycle cellulaire [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145 :1461-1469. 1999]. Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3-

kinase) se lie aussi à FAK sur la tyrosine 397 et cette interaction pourrait être nécessaire à l'activation de PI3-kinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling et al. J. Cell. Biochem. 73 : 533-544. 1999]. Le complexe FAK/Src phosphoryle différents substrats comme la paxilline et p130CAS dans les fibroblastes [Vuori et al. Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Les résultats de nombreuses études soutiennent l'hypothèse que les inhibiteurs de FAK pourraient être utiles dans le traitement du cancer. Des études ont suggéré que FAK pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et/ou la survie cellulaires in vitro. Par exemple, dans les cellules CHO, certains auteurs ont démontré que la surexpression de p125FAK conduit à une accélération de la transition G1 à S, suggérant que p125FAK favorise la prolifération cellulaire [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. D'autres auteurs ont montré que des cellules tumorales traitées avec des oligonucléotides anti-sens de FAK perdent leur adhésion et entrent en apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Il a également été démontré que FAK promeut la migration des cellules in vitro. Ainsi, des fibroblastes déficients pour l'expression de FAK (souris « knockout » pour FAK) présentent une morphologie arrondie, des déficiences de migration cellulaire en réponse à des signaux chimiotactiques et ces défauts sont supprimés par une réexpression de FAK [DJ. Sieg et al., J. Cell Science. 112 : 2677-91, 1999]. La surexpression du domaine C-terminal de FAK (FRNK) bloque l'étirement des cellules adhérentes et réduit la migration cellulaire in vitro [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380 : 538-540, 1996]. La surexpression de FAK dans des cellules CHO, COS ou dans des cellules d'astrocytome humain favorise la migration des cellules. L'implication de FAK dans la promotion de la prolifération et de la migration

des cellules dans de nombreux types cellulaires in vitro, suggère le rôle potentiel de FAK dans les processus néoplasiques. Une étude récente a effectivement démontré l'augmentation de la prolifération des cellules tumorales in vivo après induction de l'expression de FAK dans des cellules d'astrocytome humain [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109 : 1787-94, 1996 ; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230, 2000]. De plus, des études immunohistochimiques de biopsies humaines ont démontré que FAK était surexprimé dans les cancers de la prostate, du sein, de la thyroïde, du colon, du mélanome, du cerveau et du poumon, le niveau d'expression de FAK étant directement corrélé aux tumeurs présentant le phénotype le plus agressif [Weiner TM, et al. Lancet 342(8878) : 1024-1025, 1993 ; Owens et al. Cancer Research 55 : 2752-2755, 1995 ; Maung K. et al. Oncogene 18 : 6824-6828, 1999 ; Wang D et al. J. Cell Sci. 113 : 4221-4230, 2000].

L'étude des mécanismes moléculaires qui contrôlent le cycle cellulaire a permis de mettre en évidence le rôle des cdk ainsi définies : ces Cdk sont des régulateurs essentiels du cycle de division cellulaire les cdk sont des protéines constituées d'au moins deux sous-unités, une sous-unité catalytique (dont cdc2 est le prototype) et une sous-unité régulatrice (cycline). On connaît ainsi un certain nombre de cdk. Les cdk forment donc des complexes protéiques dont chacun est impliqué dans une phase du cycle cellulaire.

De nombreux documents de la littérature décrivent l'existence et le rôle des cdk et à titre d'exemple, on peut citer notamment le document WO 97/20842.

Plusieurs inhibiteurs de kinases ont été décrits comme la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomoucine).

De telles protéines kinases activatrices de Cdk sont notamment celles de champignons pathogènes qui causent

des maladies infectieuses dans l'organisme humain.

Comme champignons pathogènes, dans le cadre de la présente invention, on peut citer *Candida albicans* mais par exemple et tout aussi bien : *Candida stellatoidea*,

5 *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* ou *Candida rugosa* ou encore

des mycètes du type *Saccharomyces cerevisiae*, du type *Aspergillus* ou *Cryptococcus* et notamment, par exemple,

10 *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis* et *Sporothrix schenckii* ou encore des mycètes des classes des

phycomycètes or eumycètes en particulier les sous-classes

15 de basidiomycètes, ascomycètes, méhiacomycétales (levure) et plectascales, gymnascales (champignon de la peau et des cheveux) ou de la classe des hyphomycètes,

notamment les sous-classes conidiosporales et thallosporales parmi lesquels les espèces suivantes :

20 *mucor*, *rhizopus*, *coccidioides*, *paracoccidioides* (*blastomyces*, *brasiliensis*), *endomyces* (*blastomyces*), *aspergillus*, *menicilium* (*scopulariopsis*), *trichophyton*, *epidermophyton*, *microsporon*, *pieiraia*, *hormodendron*, *phialophora*, *sporotrichon*, *cryptococcus*, *candida*,
25 *geotrichum*, *trichosporon* ou encore *toropsulosis*, *pityriasis Versicolor* ou *Erythrasma*.

Parmi de tels champignons pathogènes, on peut citer tout particulièrement *Candida albicans*.

On peut noter que les premières kinases activatrices
30 de Cdk de champignons ont été identifiées chez *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces pombe*.

L'activation des Cdk nécessite à la fois la fixation d'une molécule de cycline et la phosphorylation de la Cdk sur un résidu thréonine conservé, situé dans une région

35 appelée 'boucle T'. Il a été montré que cette phosphorylation est effectuée par une kinase appelée

'kinase activatrice des Cdk' ou 'CAK'. A titre de complément d'information sur ces 'CAK', on peut citer les contenus des documents référencés comme suit :

- 'Solomon, Trends Biochem. Sci. 19, 496-500. (1994)
- 5 - 'Buck et al, EMBO J., 14(24), 6173-83 (1995)
- 'Damagnez et al, EMBO J., 14(24), 6164-72 (1995)

Chez la levure *Saccharomycès cerevisiae*, on a identifié une kinase responsable de l'activité CAK que l'on a appelée CIV1.

- 10 A titre de complément d'information sur ces 'CIV1', on peut citer les contenus des documents référencés comme suit :

- Thuret et al, Cell, 86(4), (1996)
- Kaldis et al, Cell, 86(4), 553-564 (1996),
- 15 - Espinosa et al, Science, 273(5282), 1714-1717 (1996)

Une telle activité CAK telle que définie ci-dessus essentielle pour la survie et la division cellulaire a été retrouvée et identifiée chez des champignons pathogènes telles que notamment *Candida albicans* : la

20 séquence du gène codant pour cette protéine CIV1 chez *Candida albicans* appelée CaCIV1 et la protéine CaCIV1 ont été identifiés. Une telle séquence et sa protéine sont clairement définies dans la demande de brevet française n° 9710287.

- 25 De tels inhibiteurs de protéines kinases peuvent notamment posséder des propriétés anti-prolifératives.

On a maintenant, et c'est notamment l'objet de la présente invention, trouvé des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui possèdent des propriétés

30 inhibitrices de protéines kinases CIV1 de champignons, ces protéines kinases étant activatrices de Cdk.

Ainsi la présente invention concerne des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder notamment des propriétés inhibitrices d'une

35 telle protéine CIV1 que l'on peut trouver dans différents champignons tels que définis ci-dessus.

La présente invention est ainsi notamment relative à des produits de formule (I) telle que définie ci-après qui peuvent posséder plus particulièrement des propriétés inhibitrices de la protéine kinase CaCIV1 de *Candida albicans* telle que définie ci-dessus et décrite dans la demande de brevet française n° 9710287.

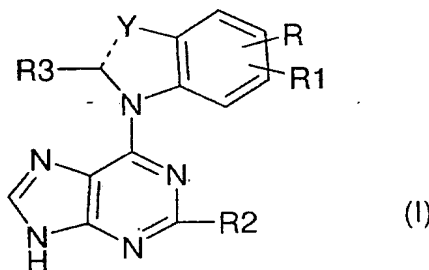
De tels inhibiteurs d'une protéine CIV1 essentielle pour la survie cellulaire de levures peuvent être utilisés comme agents antifongiques, soit en tant que médicaments soit sur le plan industriel.

Leurs propriétés inhibitrices permettent ainsi d'utiliser des produits de la présente invention comme fongicides pour traiter des maladies causées par de tels champignons pathogènes.

Le spectre des infections fongiques connues s'étend de l'attaque fongique de la peau ou des ongles à des infections mycotiques plus graves d'organes internes. De telles infections et les maladies qui en résultent sont identifiées comme des mycoses. Des substances antimycotiques à effets fongistatiques ou fongicides, sont utilisées pour le traitement de ces mycoses.

La présente invention concerne également le procédé de préparation de tels inhibiteurs, leur utilisation comme agent antifongique et les compositions pharmaceutiques contenant de tels inhibiteurs.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I):



35

dans laquelle:

Y représente N, O, S, CHR3 ou =CR3
la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la
liaison correspondante est simple ou double,
R et R1, identiques ou différents, représentent
5 hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cyano,
NO2, NR4R5, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, aryle,
hétéroaryle,
-S(O)n-NR4R5,
n représente un entier de 0 à 2,
10 R3 représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO2,
NR4R5, trifluorométhyle, aryle,
R2 représente un radical R4, OR4, SR4 ou NR4R5 dans
lesquels R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical
alkyle, cycloalkyle ou aryle,
15 NR4R5 étant tel que soit R4 et R5, identiques ou
différents, sont choisis parmi les valeurs de R4 soit R4
et R5 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils
sont liés un radical cyclique renfermant 4 à 6 chaînons
renfermant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou
20 différents choisis parmi N, O et S,
tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, aryle et
hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement
substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,
25 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy, aryle,
hétérocyclique, les radicaux à fonction acide et isostère
d'acide et les radicaux -NHR4, -NalkR4, -COR4, -COOR4, -
CONalkR4 et -CONHR4 dans lesquels R4 a la signification
indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle,
30 tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-
dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou
plusieurs radicaux alkyle, hydroxyalkyle et phénylalkyle,
tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus
éventuellement substitués par un radical dioxol,
35 tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus
étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6

atomes de carbone,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
5 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo+isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

10 Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle,
15 hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme radical alcoxy linéaire ou ramifié désigne les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy
20 linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés,

- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor,
25 de brome ou d'iode,

- le terme radical cycloalkyle désigne les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle et tout particulièrement les radicaux cyclopentyle et cyclohexyle,

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on
30 peut citer les radicaux phényle ou naphtyle.

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué au plus de 6 chaînons tel
35 que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical

hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou
 5 plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On
 10 peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-
 15 furyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, triazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle ; on peut citer également des groupes
 20 hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle ou purinyle. On
 25 peut citer tout particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényl, pyrrolyle, pyrrolinyle et pyrrolidinyle.

- le terme fonction acide ou isostère d'acide désigne le
 30 radical carboxy libre, salifié ou estérifié, le radical tétrazolyle libre ou salifié, ou les radicaux :

-SO₃H, -PO(OH)₂, NH-SO₂-CF₃, -NH-SO₂-NH-V, NH-SO₂-NH-CO-V, NH-CO-V, -NH-CO-NH-V, -NH-CO-NH-SO₂-V, -SO₂-NH-,
 -SO₂-NH-CO-V, -SO₂-NH-CO-NH-V, -CO-NH-V, -CO-NH-OH,
 35 CO-NH-SO₂-V

dans lesquels V représente un radical alkyle ou alkényle,

linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical phényle, ces radicaux alkyle, alkényle et phényle que représente V étant éventuellement substitués par les substituants indiqués ci-dessus pour
5 les radicaux alkyle et phényle des produits de formule (I):

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi
10 lesquels on peut citer, par exemple :

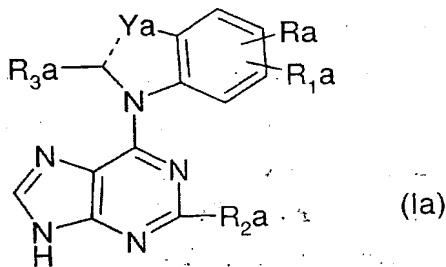
- parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par
15 exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la
20 procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux
25 alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements
30 chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthyl-aminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par
35 exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique,

phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant même formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus. La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ia):



dans laquelle:

Ya représente N, O, S, CHR3a ou =CR3a

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

5 Ra et R1a, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cyano, NO2, NR4aR5a, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, phényle, hétéroaryle, -S(O)n-NR4aR5a,

10 n représente un entier de 0 à 2,

R3a représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO2, amino, alkylamino, dialkylamino, trifluorométhyle et phényle,

15 R2a représente un radical R4a, OR4a, SR4a ou NR4aR5a dans lesquels R4a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,

NR4aR5a étant tel que soit R4a et R5a, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R4a soit R4a et R5a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels

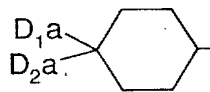
20 ils sont liés un radical pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué, tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, phényle, phénylalkyle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

25 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy, phényle, hétérocyclique tels que par exemple tétrahydropyranyle, pipéridyle éventuellement substitué sur N ou C par un radical carboxy libre, salifié ou

30 estérifié par un radical alkyle, les radicaux SO3H, PO(OH)2, NH-SO2-CF3, NH-SO2-NH-V et NH-SO2-NH-CO-V dans lesquels V représente un radical phényle, alkyle ou alkényle, les radicaux alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, et les

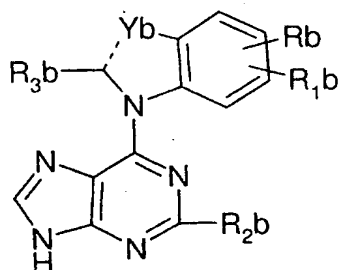
35 radicaux -NalkR4a, -NHR4a, -COR4a, -COOR4a, -CONalkR4a et -CONHR4a dans lesquels R4a a la signification indiquée

ci-dessus et alk représente un radical alkyle,
 tous les radicaux phényle et hétérocyclique définis ci-
 dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou
 plusieurs radicaux alkyle, hydroxyalkyle et phénylalkyle,
 5 tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus
 éventuellement substitués par un radical dioxol,
 tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus
 étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6
 atomes de carbone,
 10 tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus
 renfermant 5 ou 6 atomes de carbone,
 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les
 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
 15 acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
 et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits
 produits de formule (Ia).
 On peut noter que lorsque R2a représente un radical
 NR4aR5a, R2a représente notamment le radical NH-Rya
 20 dans lequel Rya représente le radical :



25 avec D1a et D2a soit, identiques ou différents, sont
 choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle,
 les radicaux alkyle, alcoxy linéaires ou ramifiés
 renfermant au plus 6 atomes de carbone et les radicaux
 NHR5a, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR4a,
 30 R4a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
 cycloalkyle ou phényle,
 R5a représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle,
 cycloalkyle ou le radical -COOtBu (Boc).

La présente invention a plus particulièrement pour
 35 objet les produits de formule (I) telle que définie ci-
 dessus répondant à la formule (Ib):



(lb)

dans laquelle:

Yb représente N, CHR_{3b} ou =CR_{3b}

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

Rb et R_{1b}, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cyano, NO₂, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, phényle,

-S(O)_n-NR_{4b}R_{5b},

n représente un entier de 0 à 2,

R_{3b} représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO₂, amino, alkylamino, dialkylamino, trifluorométhyle, et phényle,

R_{2b} représente un radical R_{4b} ou NR_{4b}R_{5b} dans lesquels R_{4b} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,

NR_{4b}R_{5b} étant tel que soit R_{4b} et R_{5b}, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R_{4b} soit

R_{4b} et R_{5b} forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle éventuellement substitués,

tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, phényle, phénylalkyle, hétérocyclique comme pipéridyle,

morpholinyle et pyrrolidinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy, phényle, tétrahydropyrannyle, pipéridyle, eux-mêmes

éventuellement substitués sur N ou C par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical

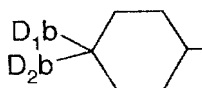
alkyle), et les radicaux -NalkR4a, -NHR4a et -COOR4a dans lesquels R4a a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle,

tous les radicaux phényle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, hydroxyalkyle et phénylalkyle, tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone,

tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant 5 ou 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ib).

On peut noter que lorsque R2b représente un radical NR4bR5b, R2b représente notamment le radical NH-Ryb dans lequel Ryb représente le radical:



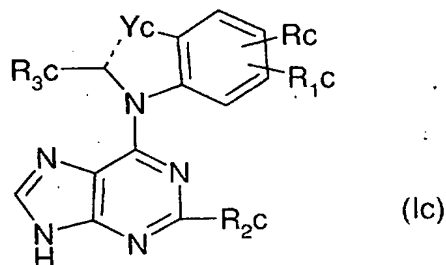
avec D1b et D2b soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux NHR5b, soit forment ensemble le radical =O ou =N-OR4b,

R4b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, phényle, -CH₂-phényle ou le radical cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone éventuellement substitué par le radical -NHR3b,

R5b représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ou le radical -COOtBu (Boc).

La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Ic) :

5



10

dans laquelle:

Yc représente N, CH₂ ou CH=.

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

15 Rc et R_{1c}, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, phénylalcoxy, phénylalkyle, cyano, NO₂, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, phényle, -S(O)_n-NH₂ éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un ou deux radicaux

20 alkyle et n représente un entier de 0 à 2, R_{3c} représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO₂, trifluorométhyle et phényle,

R_{2c} représente un radical NR_{4c}R_{5c} dans lesquels soit R_{4c} et R_{5c}, identiques ou différents, sont tels que R_{4c} 25 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, phényle ou phénylalkyle,

les radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et phénylalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, amino, carboxy libre, 30 salifié ou estérifié par un radical alkyle, tétrahydropyrannyle, pipéridyle, éventuellement substitué sur N ou C par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle,

et R_{5c} représente un atome d'hydrogène ou un radical 35 alkyle,

soit R_{4c} et R_{5c} forment ensemble avec l'atome d'azote

auxquels ils sont liés un radical pipéridyle, morpholinyle ou pyrrolidinyle, ces radicaux éventuellement substitués par un radical alkyle, hydroxyalkyle, amino, monoalkylamino ou dialkylamino,

5 tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone

lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et
10 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ic).

On peut noter que lorsque Ryc représente le radical:

15



avec D₁c et D₂c soit, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle,
20 les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux -NH₂, -NH-COObu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-
25 Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone.

Ryd représente notamment le radical :

30

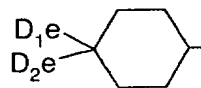


avec D₁d et D₂d, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyle et alcoxy linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone et les radicaux
35 -NH₂, -NH-COObu ou -NHalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de

carbone, soit forment ensemble le radical =O ou =N-Oalkyle, dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone.

Rye représente notamment le radical :

5

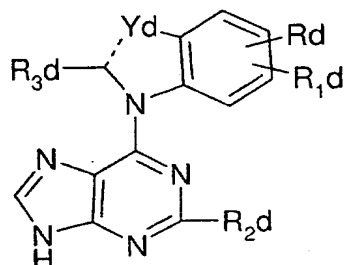


avec D1e et D2e représentent l'un l'atome d'hydrogène et l'autre le radical -NH2 éventuellement substitué par un radical -COOtBu ou -alkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 4 atomes de carbone.

10

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (Id) :

15



(Id)

20

dans laquelle:

Yd représente N, CH2 ou CH=,

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

25

Rd et R1d, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, alkyle, alcoxy, phénylalkoxy, NO2, dialkylaminosulfonyl

R3d représente hydrogène ou alkyle,

30

R2d représente un radical NR4dR5d dans lesquels soit R4d et R5d, identiques ou différents, sont tels que R4d représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant 1 à 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou deux hydroxyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un radical amino ou hydroxyle, phényle ou phénylalkyle. (1 à

35

4 C) avec phényle éventuellement substitué par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle, tétrahydropyranalkyle, pipéridylalkyle éventuellement substitué sur N ou C par un radical carboxy, et R5d représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit R4d et R5d forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical amino, morpholinyle, pyrrolidinyle éventuellement substitué par un radical hydroxyalkyle, tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Id).

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent :

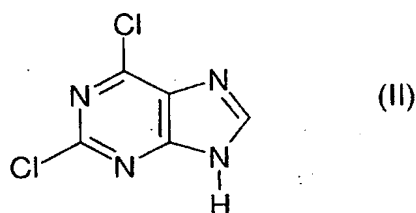
- le Trans-N-[6-(5,6-dichloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-(5,6-diméthyl-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- le Trans-N-[6-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, monohydrochloride
- le Trans-N-[6-(5-méthoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-(1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-[6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- le Trans-N-[6-[5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-

9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

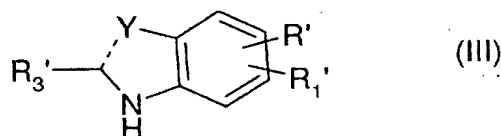
- le Trans-4-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanol

- le Trans-N-[6-(2,3-dihydro-5-nitro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

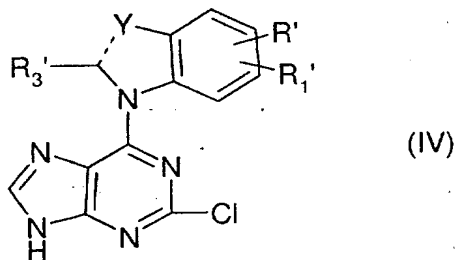


15 que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (III) :



20 dans laquelle R', R1 et R3 ont les significations indiquées respectivement à la revendication 1 pour R, R1 et R3, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et Y a la signification indiquée à la revendication 1,

pour obtenir un produit de formule (IV) :

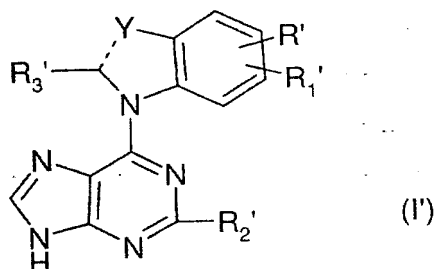


35 dans laquelle R', R1, R3 et Y ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R_2' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_2 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I') :



dans laquelle R' , R_1' , R_2' , R_3' et Y' ont les significations indiquées ci-dessus, les produits de formule (I') ayant la signification indiquée à la revendication 1 pour les produits de formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,

- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en
- 5 fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- 10 j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- 15 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- Les produits de formule (I') ayant la signification indiquée ci-dessus pour les produits de formule (I) dans
- 20 laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, produits de formule (I') qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si
- 25 nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- 30 c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre
- 35 ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en

fonction hydroxyle ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,

5 h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,

i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

10 j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

15 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

On peut noter que de telles réactions de transformation de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de
20 départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans le procédé décrit ci-dessus.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut
25 être réalisé de la façon suivante :

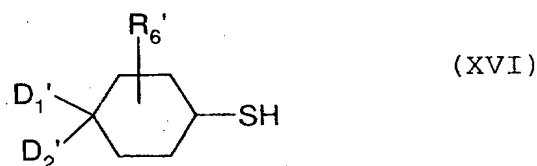
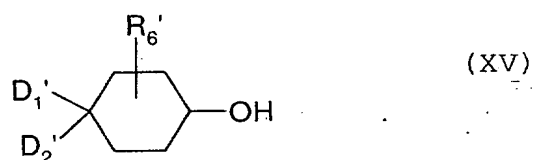
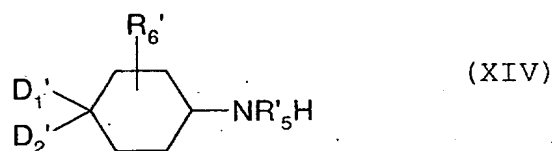
Le produit de formule (II) est donc la dichloro 2,6 purine qui est un produit commercialisé.

Le produit de formule (II) est soumis à l'action du produit de formule (III) telle que définie ci-dessus
30 notamment dans un alcool tel que le butanol à une température d'environ 80°C ou à une température d'environ 75°C pendant environ 2 ou 3 heures ou dans le DMF pour donner un produit de formule (IV) telle que définie ci-dessus.

35 Le produit ainsi obtenu de formule (IV) telle que définie ci-dessus est soumis à l'action d'un composé de

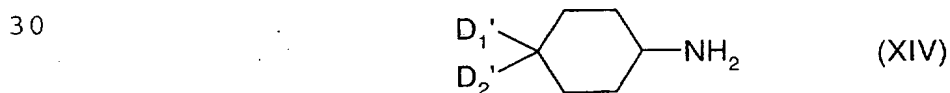
formule (V) dans les conditions définies dans la partie expérimentale et notamment comme indiqué ci-après.

Le composé de formule (V) peut notamment représenter un composé de formule (XIV), (XV) ou (XVI) telles que
5 définies ci-après :



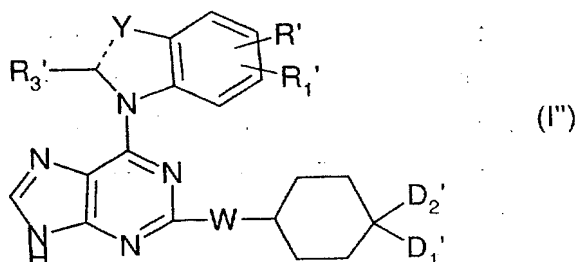
composés de formule (XIV), (XV) ou (XVI) dans lesquelles
20 D1', D2' et R5' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour D1, D2 et R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et R6' représentant un ou plusieurs substituants que peut
25 porter le radical cycloalkyle, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs.

Le produit de formule (V) soit R2-H peut notamment représenter le produit (XIV) :



dans laquelle D1' et D2' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour D1 et D2 dans lesquelles
35 les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs.

Ainsi parmi les produits de formule (I') on trouve notamment les produits de formule (I'') :



10 dans laquelle R', R1', R3', D1' et D2' et Y' ont les significations indiquées ci-dessus, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et W

15 représente NH, S ou O, que l'on peut préparer notamment en faisant réagir un produit de formule (IV) tel que défini ci-dessus avec un produit de formule (XIV), (XV) ou (XVI) tels que définis ci-dessus.

20 La réaction du produit de formule (IV) avec un composé de formule (XIV), (XV) ou (XVI) telles que définies ci-dessus pour donner un produit de formule (I') peut notamment être réalisée selon une réaction de condensation qui le cas échéant peut être réalisée à une

25 température d'environ 140°C sans solvant : une telle réaction de condensation peut être suivie d'une réaction de salification en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple l'éthanol

30 ou le méthanol pour donner des produits de formule (I') telle que définie ci-dessus.

La fonction amine des composés de formule (I') telle que définie ci-dessus, peut être protégée par un groupe tel que Boc ou CH2-phényle et peut alors être libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme du

35 métier.

La réaction de saponification peut être réalisée

selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

- 5 Les réactions de réduction ou oxydation du produit de formule (I') en produit de formule (I) peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

10 Selon les valeurs de Y', R', R1', R2', R3', D1' et D2', les produits de formules (I') constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent donner des produits de formule (I) ou être transformés en d'autres produits de formule (I) en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à k) indiquées ci-dessus.

- 15 Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés
20 par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, 25 triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou 30 d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal ou le 35 diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,
- les fonctions acides des produits décrits ci-dessus

peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante :

- les fonctions acides peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou terbutyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formule (I') telle que définie ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

- c) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide péricétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

5 L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

10 d) La réaction de transformation d'une fonction cétone en oxime peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier, telle que notamment une action en présence d'une hydroxylamine éventuellement O-substituée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol, à température ambiante ou en chauffant.

15 e) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction
20 alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

25 Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par des dérivés de l'hydrure de bore.

30 f) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide
35 bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

g) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

h) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry 33, 337 (1971) KOZIMA S.& coll.

On peut noter que la réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

Il est entendu que les réactions décrites ci-dessus peuvent être effectuées comme indiqué ou encore, le cas échéant, selon d'autres méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

i) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou paratoluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements

protecteurs utilisables par exemple dans le brevet FR 2 499 995.

j) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

k) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Le produit de départ de formule (II) soit la dichloro 2,6 purine est connu et commercialisé.

Parmi les produits de départ de formules (III) et (V), certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Parmi les produits de départ commerciaux de formules (III), (V), (XIV), (XV) et (XVI), on peut citer par exemple, les produits suivants :

Comme produits commerciaux de formule (XIV), on peut citer le trans-1,4-diaminocyclohexane, le trans-4-aminocyclohexanol ou encore la benzylamine, la paraméthoxybenzylamine ou la parafluorobenzylamine.

On peut encore notamment préparer certains produits de départ à partir de produits commerciaux par exemple en les soumettant à une ou plusieurs des réactions décrites ci-dessus en a) à k), réalisées dans les conditions également décrites ci-dessus.

On peut citer encore à titre d'exemple :

des exemples de produits de formule (II) telle que définie ci-dessus, sont donnés ci-après dans la préparation des exemples de la présente invention.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

La présente invention a enfin pour objet à titre de

produits industriels nouveaux, les composés de formules (IV) tel que notamment le produit 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

10 Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices de kinases d'une grande sélectivité.

Les cdk jouent un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des événements du cycle
15 cellulaire et ainsi, les molécules inhibitrices de cdk sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, psoriasis, croissance de champignons, de parasites (animaux, protistes) : de telles molécules
20 inhibitrices de cdk sont ainsi également susceptibles d'intervenir dans la régulation de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Des kinases particulièrement sensibles aux effets inhibiteurs des dérivés de la présente invention sont
25 notamment les cdk1, cdk2, cdk4, cdk5 et cdk7.

Les produits de la présente invention sont donc doués de propriétés antimitotiques.

Les produits de la présente invention possèdent en plus de leurs propriétés inhibitrices spécifiques de
30 kinases, des effets cellulaires intéressants tels que des propriétés antiprolifératives et notamment des effets sur l'apoptose.

On sait par des travaux décrits dans la littérature tel que dans WO 97/20842, que des rapports
35 existent entre le cycle cellulaire et l'apoptose. Parmi les voies conduisant à l'apoptose, certaines sont

dépendantes de kinases.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

Les produits de l'invention peuvent également ainsi
5. augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent donc tout particulièrement des propriétés antimitotiques et anti-neurodégénératives.

10 Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent donc être utilisés comme inhibiteurs de tyrosines kinases : de telles tyrosines kinases peuvent appartenir à diverses familles telles que par exemple la famille Src dans laquelle se trouvent notamment Src, Fyn,
15 Lck, Yes, Fgr, Hck et Yrk ou encore par exemple les familles Csk, Btk, Abl, Fak, Jak, Syk, Fps, Zap 70, EGF, PDGF et CSF. Une telle liste de protéines tyrosines kinases n'est pas exhaustive.

Parmi ces protéines tyrosines kinases, on peut noter
20 que l'on distingue des protéines tyrosines kinases associées à des récepteurs telles que par exemple EGF, PDGF ou CSF et des protéines tyrosines kinases cytoplasmiques parmi lesquelles notamment Src, Fyn, Lck, Yes, Fgr, Hck et Yrk ou encore Csk, Btk, Abl, Fak, Jak,
25 Syk, Fps et Zap 70.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent en outre être utilisés pour inhiber le domaine catalytique (tyrosine kinase) de la protéine Src, la méthode consistant en l'administration au patient dont
30 le traitement requiert l'inhibition du domaine catalytique (tyrosine kinase) de la protéine Src, une quantité inhibitrice d'un ou plusieurs produits de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus
35 sont tout particulièrement des inhibiteurs du domaine catalytique Src : de tels inhibiteurs sont ainsi

notamment capables d'inhiber l'adhésion des ostéoclastes sur la surface de l'os et ainsi la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Les maladies de l'os dont le traitement ou la
5 prévention nécessite l'emploi des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, sont notamment l'ostéoporose, l'hypercalcémie, l'ostéopénie, par exemple causée par les métastases osseuses, les désordres
dentaires par exemple les parodontites,
10 l'hyperparathyroïdisme, les érosions périarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Paget, l'ostéopénie induite par l'immobilisation. En outre les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent être utilisés pour soulager, empêcher ou traiter
15 les désordres de l'os qui sont causés par les traitements, par les glucocorticoïdes, les thérapies liées à la prise de stéroïdes ou de corticostéroïdes ou par les déficiences d'hormones sexuelles mâles ou femelles.

20 Tous ces désordres sont caractérisés par une perte osseuse, qui est basée par un défaut d'équilibre entre la formation osseuse et la destruction osseuse et qui peut être influencé favorablement par l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes.

25 Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, par leur affinité avec le domaine catalytique (tyrosine kinase) de Src, peuvent également être utilisés dans d'autres applications thérapeutiques. Par exemple on sait que les plaquettes et les neurones sont des tissus
30 qui expriment la protéine Src également. En outre plusieurs protéines de cette famille étant majoritairement exprimées dans le système hématopoïétique, de nombreuses applications dans le traitement de l'immunité, de l'infection, de l'allergie
35 et des maladies auto-immunes sont envisageables.

Enfin, les produits de formule (I) telle que définie

ci-dessus peuvent également être utilisés pour inhiber le domaine catalytique (tyrosine kinase) de protéines autres que Src, la méthode consistant en l'administration au patient dont le traitement requiert l'inhibition du
5 domaine catalytique (tyrosine kinase), une quantité inhibitrice d'un ou plusieurs produits de formule (I) telle que définie ci-dessus.

De telles protéines contenant le domaine catalytique (tyrosine kinase) autres que Src peuvent donc être
10 choisies notamment parmi Fyn, Lck, Yes, Fgr, Hck, Yrk, Csk, Btk, Abl, Fak, Jak, Syk, Fps, Zap 70, EGF, PDGF et CSF. Une telle liste de protéines tyrosines kinases n'est pas exhaustive

les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent également être utilisés pour inhiber le
15 domaine catalytique Sérine /thréonine kinase notamment parmi les CDK

Les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus peuvent ainsi être utilisés dans le traitement de
20 maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation; les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus, possèdent des propriétés inhibitrices
25 de protéines kinases comme indiqué ci-dessus et notamment de CIV1 telle que définie ci-dessus.

Les CIV1 jouent un rôle central dans l'entrée dans le cycle cellulaire par l'activation des Cdk et ainsi, les molécules inhibitrices de CIV1 sont susceptibles de
30 limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans la croissance de champignons.

Les produits de formule (I) de la présente invention peuvent donc posséder des propriétés antimitotiques.

35 Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour

objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (Id) telle que définie ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux formules suivantes:

- le Trans-N-[6-(5,6-dichloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-(5,6-diméthyl-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- le Trans-N-[6-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, monohydrochloride
- le Trans-N-[6-(5-méthoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-(1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
- le Trans-N-[6-[6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- le Trans-N-[6-[5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- le Trans-4-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanol
- le Trans-N-[6-(2,3-dihydro-5-nitro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent, par exemple, comme antimitotiques, leur emploi dans la chimiothérapie des cancers ou encore dans le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des
5 protistes ou à des champignons ou encore dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou dans le traitement de l'apoptose neuronale.

Les médicaments, objet de l'invention, trouvent notamment leur emploi dans le traitement de maladies dues
10 à des champignons telles que les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidioïdoses.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

15 De telles compositions peuvent notamment être utiles pour traiter les infections fongiques topiques et systémiques.

Les compositions pharmaceutiques indiquées ci-dessus peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par
20 voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en
25 médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels, les préparations en aérosols, les ovules vaginales et les capsules
30 gynécologiques. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de
35 magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les

dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie sera variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

L'invention a donc particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments.

L'invention a ainsi notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que des mycoses dues à des champignons choisis notamment parmi les champignons définis ci-dessus.

L'invention a plus précisément pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et coccidoidoses.

L'invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies causées par *Candida albicans* et notamment destinés à la prévention ou au traitement de la candidose systémique.

L'invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ayant des propriétés antifongiques comme inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans*.

L'invention a ainsi pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis ci-dessus.

5 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation des compositions telles que définies ci-dessus comme agents antifongiques.

La présente invention a ainsi pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus
10 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie
15 d'Alzheimer.

La présente invention a ainsi pour objet les compositions pharmaceutiques telles que définies ci-dessus caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose
20 neuronale.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés
25 à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.

30 La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
35 traitement de maladies liées à un dérèglement de la sécrétion et/ou de l'activité de protéines tyrosines

kinases et des Sérine /thréonine kinases

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des maladies auto-immunes.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

La présente invention concerne aussi un procédé de criblage de produits antifongiques selon la présente invention, caractérisé en ce qu'il comprend une étape où l'on mesure l'activité d'une protéine kinase déterminée puis l'on sélectionne les produits ayant un effet inhibiteur sur cette activité déterminant ainsi les propriétés antifongiques des produits selon la présente invention.

Les exemples suivants de produits de formule (I) selon la présente invention illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Partie expérimentale :

EXEMPLE 1 : Trans-N-[6-(5,6-dichloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

Stade 1 : 2-chloro-6-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purine

On mélange 189 mg de dichloro-2,6-purine, 4 ml de butanol, 143 mg (1,2 équivalent) d'indoline et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse

revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 262 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur beige.

- 5 Stade 2 : Trans-N-[6-(5,6-dichloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On porte 800 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute en une fois 190 mg
10 de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe alors à 140°C pendant environ 6 heures.

On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2. On ajoute 4 ml d'éthanol et 4 ml d'
15 HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol) et lave à l'éthanol. On sèche sous vide à 50°C. On obtient 67 mg de produit attendu.

EXEMPLE 2 : Trans-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

- 20 Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On procède comme à l'exemple 1 en partant de 1,89 g de dichloro-2,6-purine, 40 ml de butanol, 1,30g de benzimidazole. On obtient 1,1 g de produit attendu

- 25 Stade 2 : Trans-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On porte 2,52 g de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute 865 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe alors à 140°C pendant environ 5 heures.

- 30 On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 78-20-2. On ajoute 10 ml d'éthanol et 6 ml d'HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol). On évapore à sec puis on empâte dans l'éther
35 éthylique. On sèche sous vide.

On obtient 397 mg de produit attendu.

EXEMPLE 3 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-amine

On mélange 500 mg de 2-amino-6-purine, 5 ml de butanol, 383 mg de benzimidazole et porte à une
5 température de 90°C environ 48 heures, puis 140°C 48 heures. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 95-5-0,3. On empâte dans le méthanol. On obtient 250 mg de produit attendu.

10 **EXEMPLE 4 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N,N-diméthyl-9H-purin-2-amine.**

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une
15 température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu

20 **Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N,N-diméthyl-9H-purin-2-amine**

On mélange 300 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMF (diméthyl formamide) et 0,17 ml (1,1 équivalent) de TEA (TriÉthyl Amine). On chauffe à 90°C pendant 2 jours. On essore le précipité. On purifie
25 par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-9. On obtient 298 mg de produit attendu.

EXEMPLE 5 : Trans-N-[6-(5,6-diméthyl-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

30 **Stade 1 : 2-chloro-6-(5,6-diméthyl-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purine**

On mélange 283 mg de dichloro-2,6-purine, 5 ml de butanol, 219 mg de 5,6 diméthyl benzimidazole et porte à une température de 100°C environ 17 heures. On laisse

revenir à température ambiante. On essore et lave à l'isopropanol, on sèche sous vide à 50°C et on obtient 194 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur crème.

- 5 Stade 2 : Trans-N-[6-(5,6-diméthyl-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

On porte 570 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute en une fois 149 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe
10 alors à 140°C pendant environ 18 heures.

On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2. On obtient 40 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

- 15 EXEMPLE 6 : 3-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-benzoic acid, éthyl ester

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une
20 température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu

- Stade 2 : 3-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-benzoic acid, éthyl ester
25

On mélange 300 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 0,83 ml (5 équivalent) de 3 amino benzoate d'éthyle et 0,166 mg de NaI et on chauffe alors à 140°C pendant environ 4 jours.

- 30 On laisse revenir à température ambiante et on agite à température ambiante pendant 2 jours. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 95-5-0,3 On obtient 25,2 mg de produit attendu.

EXEMPLE 7 : Trans-N-[6-(5-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

Stade 1 : 2-chloro-6-(5-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purine

5 On procède comme au stade 1 de l'exemple 1 à partir de 756 mg de dichloro-2,6-purine, 12 ml de butanol et 737 mg de 5-chloro-2,3-dihydro-1H-indole.

On porte à une température de 80°C environ 20 heures.

10 On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'isopropyle et sèche. on obtient ainsi 1,67 g de produit attendu

Stade 2 : Trans-N-[6-(5-chloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

15 On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 à partir de 1,14 g de trans 1,4-diaminocyclohexane et 306 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus ; on chauffe alors à 120°C pendant environ 6 heures.

On obtient 140 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

20 **EXEMPLE 8 : Trans-N-[6-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, monohydrochloride**

Stade 1 : 2-chloro-6-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purine

25 On mélange 567 mg de dichloro-2,6-purine, 6 ml de butanol, 617 mg de 5,6-dichlorobenzimidazole et porte à une température de 100°C environ 24 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'isopropanol, on sèche sous vide à 50°C et on obtient

30 548 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur grise/noire.

Stade 2 : Trans-N-[6-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, monohydrochloride

35 On porte 570 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute en une fois 170 mg

de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe alors à 110°C pendant environ 24 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange
5 MeOH-NH₄OH : 98-2. On dissout dans l'éthanol puis on ajoute HCl-AcOEt (acide chlorhydrique-acétate d'éthyle). Onessore et sèche sous vide à 50°C. On obtient 34 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur marron.

EXEMPLE 9 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-(phénylméthyl-9H-purin-2-amine

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir
15 à température ambiante. Onessore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-(phénylméthyl-9H-purin-2-amine

20 On mélange 300 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2 ml de DMSO et 0,27 g (5 équivalent) de n-butylamine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 48 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant
25 un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore et on empâte dans le chlorure de méthylène. On obtient 351 mg de produit attendu.

EXEMPLE 10 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-butyl-9H-purin-2-amine

30 Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. Onessore et lave à l'éther
35 éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de

produit attendu

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-butyl-9H-purin-2-amine

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 0,6 ml (5 équivalent) de benzylamine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 60 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore et on empâte dans le chlorure de méthylène. Onessore et sèche sous vide à 50°C. On obtient 105 mg de produit attendu.

EXEMPLE 11 : 2-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-éthanol

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. Onessore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 2-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-éthanol

On mélange 210 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2 ml de DMSO et 0,3 ml d'éthanolamine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 48 heures sous agitation. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore et on empâte dans le chlorure de méthylène-méthanol (5-5). Onessore et sèche sous vide à 50°C. On obtient 118 mg de produit attendu.

EXEMPLE 12 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-méthyl-9H-purin-2-amine

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de

butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-méthyl-9H-purin-2-amine

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2 ml de DMSO et 0,115 ml (5 équivalent) de méthylamine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 18 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore et on empâte dans le chlorure de méthylène. On essore et sèche sous vide à 50°C. On obtient 190 mg de produit attendu.

EXEMPLE 13 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-cyclohexyl-9H-purin-2-amine

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-cyclohexyl-9H-purin-2-amine

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2 ml de DMSO et 0,42 ml de cyclohexylamine et on chauffe alors à 110°C pendant environ 48 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On obtient 84,7 mg de produit attendu.

EXEMPLE 14 : 2,2'-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]imino]bis-éthanol

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 2,2'-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]iminol]bis-éthanol

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 0,388 mg (5 équivalent) de diéthanolamine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 48 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore et on empâte dans le chlorure de méthylène. On essore et sèche sous vide à 50°C. On obtient 88,2 mg de produit attendu.

EXEMPLE 15 : Trans-N-[6-(5-méthoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

Stade 1 : 2-chloro-6-(5-méthoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purine

On mélange 567 mg de dichloro-2,6-purine, 15 ml de butanol, 999 mg de 5-OCH₃-benzimidazole et porte à une température de 120°C environ 24 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave avec H₂Cl₂, on sèche sous vide à 50°C. On reprend dans H₂O⁺ ; on ajoute 1 ml de NH₄OH, puis on extrait avec CH₂Cl₂, on ajoute une solution aqueuse saturée de NaCl. On sèche sur sulfate de sodium et on amène à sec. On obtient 60 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur blanche.

Stade 2 : Trans-N-[6-(5-méthoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On porte 969 mg de trans-1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute en une fois

5100 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus (sans nom) et 10 ml de DMSO et on chauffe alors à 120°C pendant environ 72 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2. On dissout dans l'éthanol puis on ajoute HCl-AcOEt. On essore et sèche sous vide à 60°C. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 75-23-2. On obtient 258 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

EXEMPLE 16 : Trans-N-[6-(1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

Stade 1 : 2-chloro-6-(1H-indol-1-yl)-9H-purine

On chauffe 236 mg de produit obtenu au stade 1 de l'exemple 1 dans 20 ml de dioxane sur siliparite avec 227 mg de DDQ (Dichloro Dicyano-Benzoquinone) pendant 60 heures à 80°C. On évapore le dioxane puis on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH : 95-5. On obtient 142 mg de produit attendu sous forme de cristaux couleur beige.

Stade 2 : Trans-N-[6-(1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On porte 1,31 g de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute 310 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe alors à 140°C pendant environ 18 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange MeOH-NH₄OH : 98-2. On ajoute 4 ml d'éthanol puis 2 ml d'acide chlorhydrique-éthanol (8N). On essore puis on lave à l'éthanol. On sèche sous vide. On obtient 23 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

EXEMPLE 17 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-phényl-9H-purin-2-amine

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-phényl-9H-purin-2-amine

On mélange 300 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 0,52 ml d'aniline et on chauffe alors à 140°C pendant environ 72 heures. On laisse revenir à température ambiante 48 heures. On empâte en chlorure de méthylène on essore. On obtient 48 mg de produit attendu.

EXEMPLE 18 : 2-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]aminol]-1,3-propanediol

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 2-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]aminol]-1,3-propanediol

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 336 mg (5 équivalent) de 2-amino-1,3-propanediol et on chauffe alors à 120°C pendant environ 72 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore et on empâte dans le chlorure de méthylène-méthanol : 50-50. On essore et sèche sous vide à 50°C. On obtient 91,4 mg de produit attendu.

EXEMPLE 19 : Trans-N-[6-[6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

Stade 1 : 2,6-dichloro-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-9H-purine

On mélange 945 mg de dichloro-2,6-purine, 15 ml de DMF (DiMéthyl Formamide) et 288 mg de NaH, on laisse
5 2 heures à température ambiante. On ajoute alors 1,06 ml de 2-chlorométhoxyléthyl-triméthylsilane. On agite 18 heures à température ambiante. On évapore le DMF. On reprend en chlorure de méthylène. On lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis une fois
10 avec H₂O et enfin avec une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ et on évapore à sec. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CHCl₃-AcOEt : 5-5. On obtient 876 mg de produit attendu sous forme d'huile de couleur jaune.

15 Stade 2 : 2-chloro-6-(6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl)-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-9H-purine

On mélange 860 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 605 mg de 5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazole (éther benzylique en 5 du benzimidazole) et
20 15 ml de butanol. On chauffe à 120°C pendant 24 heures. On essore, lave avec de l'H₂O puis sèche sous vide à 50°C. On obtient 667 mg de 2-chloro-6-(6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl)-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-9H-purine sous forme de cristaux de couleur
25 beige.

Stade 3 : Trans-N-[6-[6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

On porte 1 g de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute 15 ml de DMSO,
30 530 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe alors à 120°C pendant environ 21 heures. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 85-13,5-1,5. On obtient 38 mg de produit attendu sous forme de cristaux de
35 couleur beige.

EXEMPLE 20 : Trans-N-[6-[5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

Stade 1 : 2,6-dichloro-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-9H-purine

5 On mélange 945 mg de dichloro-2,6-purine, 15 ml de DMF (DiMéthyl Formamide) et 288 mg de NaH, on laisse 2 heures à température ambiante. On ajoute alors 1,06 ml de 2-chlorométhoxyléthyl-triméthylsilane. On agite 18 heures à température ambiante. On évapore le DMF. On
10 reprend en chlorure de méthylène. On lave avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis une fois avec H₂O et enfin avec une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ et on évapore à sec. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange
15 CHCl₃-AcOEt : 5-5. On obtient 876 mg de produit attendu sous forme d'huile de couleur jaune.

Stade 2 : 2-chloro-6-(5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl)-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-9H-purine

On mélange 860 mg de produit obtenu au stade 1
20 ci-dessus avec 605 mg de 5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazole (éther benzylique en 5 du benzimidazole) et 15 ml de butanol. On chauffe à 120°C pendant 24 heures. On essore, lave avec de l'H₂O puis sèche sous vide à 50°C. On obtient 667 mg de 2-chloro-6-(5-(phénylméthoxy)-
25 1H-benzimidazol-1-yl)-9-[[2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyl]-9H-purine sous forme de cristaux de couleur beige.

Stade 3 : Trans-N-[6-[5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

30 On porte 1 g de trans 1,4-diaminocyclohexane à sa température de fusion (70°C) on ajoute 15 ml de DMSO, 530 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et on chauffe alors à 120°C pendant environ 21 heures. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant
35 un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 85-13,5-1,5. On obtient 39 mg de produit attendu sous forme de cristaux de

couleur beige.

EXEMPLE 21 : Trans-(1S,2S)-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,2-cyclohexanediamine, dihydrochloride

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

5 On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de
10 produit attendu.

Stade 2 : Trans-(1S,2S)-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,2-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 420 mg (5 équivalent) de
15 (1S,2S)-(-)-1,2-diaminocyclohexane et on chauffe alors à 120°C pendant environ 4 jours. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 95-5-0,33. On ajoute 4 ml d'éthanol et 4 ml d'HCl-EtOH
20 (acide chlorhydrique-éthanol). On évapore à sec puis on empâte dans l'éther éthylique. On sèche sous vide. On obtient 116 mg de produit attendu.

EXEMPLE 22 : [1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-4-piperidinyl]-carbamic acid, 1,1-diméthyléthyl ester

25 Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther
30 éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : [1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-4-piperidinyl]-carbamic acid, 1,1-diméthyléthyl ester

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1
35 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 740 mg (5 équivalent) de

Boc-4-aminopiperidine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 4 heures. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On évapore à sec puis on empâte dans le dichlorométhane. On sèche sous vide. On obtient 252 mg de produit attendu.

EXEMPLE 23 : Cis-(1S,2R)-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,2-cyclohexanediamine, dihydrochloride

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : Cis-(1S,2R)-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,2-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 0,5 ml (5 équivalent) de Cis-1,2-diaminocyclohexane et on chauffe alors à 120°C pendant environ 3 jours. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 85-15-1,5. On ajoute 3 ml d'éthanol et 3 ml d'HCl-EtOH (acide chlorhydrique-éthanol). On obtient 34,3 mg de produit attendu.

EXEMPLE 24 : Trans-4-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanol

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : Trans-4-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanol

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 586 mg (5 équivalent) de Trans-4-aminocyclohexanol et on chauffe alors à 120°C pendant environ 4 jours. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 85-15-1,5. On obtient 45 mg de produit attendu.

10 EXEMPLE 25 : 1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-4-piperidinamine, bis(trifluoroacétate)

On mélange 100 mg de produit obtenu à l'exemple 22 avec 3 ml de chlorure de méthylène et 1,5 ml d'acide trifluoroacétique à 10 % d'anisole. On agite à 15 température ambiante pendant 5 heures. On concentre à sec et on co-évapore au toluène puis au chlorure de méthylène. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 90-9-1. On obtient 128 mg de produit attendu.

20 EXEMPLE 26 : Trans-N-[6-(2-méthyl-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
Stade 1 : 6-(2-méthyl-1H-indolinil-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1 en 25 mélangeant 189 mg de dichloro-2,6-purine, 5 ml de butanol et 0,16 g de 2-méthyl indoline. On chauffe à 130°C pendant environ 1 heure et on laisse revenir à température ambiante. On essore et on lave à l'isopropanol. On sèche et on obtient ainsi 174 mg de 30 produit attendu.

Stade 2 : Trans-N-[6-(2-méthyl-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en partant de 638 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane, de 35 161 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, on chauffe

à 120°C pendant 29 heures. On purifie sur silice avec pour éluant MeOH-NH₄OH : 98-2 et on obtient ainsi 190 mg de produit sous forme de résine couleur marron, on dissout dans l'éthanol et on ajoute HCl-AcOEt, le

5 chlorhydrate précipite, on ajoute 3 ml d'AcOEt, on essore et on sèche sous vide à 50°C.

On obtient ainsi 222 mg du produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

EXEMPLE 27 : (2S)-2-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-1-butanol

10

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir

15 à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : (2S)-2-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-1-butanol

20 On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 350 µl (5 équivalents) (+/-)-2-amino-1-butanol et on chauffe alors à 120°C pendant environ 2 jours. On laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec

25 pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 95-5-0,3. On obtient 40 mg de produit attendu.

EXEMPLE 28 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)méthyl]-9H-purin-2-amine

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

30 On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de

produit attendu.

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)méthyl]-9H-purin-2-amine

On mélange 250 mg de produit obtenu au stade 1
5 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 531 mg μ l de 4-aminométhyl
tétrahydropyrane et on chauffe alors à 120°C pendant
environ 2 jours. On laisse revenir à température
ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec
pour éluant un mélange CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90-9-1. On
10 obtient 142 mg de produit attendu.

EXEMPLE 29 : Trans-N-[6-(2-méthyl-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

Stade 1 : 6-(2-méthyl-1H-indolinil-1-yl)-2-chloro-9H-purine

15 On procède comme au stade 1 de l'exemple 1 en
mélangeant 378 mg de dichloro-2,6-purine, 10 ml de
butanol et 0,32 de diméthyl indoline. On chauffe à 100°C
pendant environ 5 heures et on laisse revenir à
température ambiante. On essore et on lave à
20 l'isopropanol. On sèche et on obtient ainsi 423 mg de
produit attendu.

Stade 2 : 6-(2-méthyl-1H-indolil-1-yl)-2-chloro-1H-purine

On mélange 140 mg de produit obtenu au stade 1
ci-dessus avec 170 mg de DDQ (Dichloro Dicyano-
25 Benzoquinone) et 5 ml de dioxane. On porte à 80-90°C puis
on laisse revenir à température ambiante. On filtre, on
rince et on sèche. On purifie sur silice avec pour éluant
 CHCl_3 -EtOH-AcOEt : 90-5-5. On obtient ainsi 170 mg du
produit attendu.

30 Stade 3 : Trans-N-[6-(2-méthyl-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 1 en
partant de 684 mg de trans 1,4-diaminocyclohexane, de
166 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, on chauffe
35 à 140°C pendant 6 heures On purifie sur silice avec pour

éluant MeOH-NH₄OH : 98-2 et on obtient ainsi 51 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

EXEMPLE 30 : Trans-N-[6-(2,3-dihydro-5-nitro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine,

5 **dihydrochloride**

Stade 1 : 2-chloro-6-(2,3-dihydro-5-nitro-1H-indol-1-yl)-9H-purine

On mélange 567 mg de dichloro-2,6-purine, 10 ml de butanol et 590 mg de 5-nitroindole. On chauffe à 80°C pendant environ 17 heures et on laisse revenir à température ambiante. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CHCl₃-éthanol : 95-5.

On obtient ainsi 834 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur jaunâtre.

15 **Stade 2 :** Trans-N-[6-(2,3-dihydro-5-nitro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

On mélange 421 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 1,14 g de trans 1,4-diaminocyclohexane, et 10 ml de DMSO. On chauffe à 120°C pendant environ 29 heures. On sèche sous vide à 50°C et on purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 85-13,5-1,5. On empâte dans l'éthanol puis on ajoute 2 ml de HCl-Éthanol. On sèche sous vide.

On obtient ainsi 113 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur jaune moutarde.

EXEMPLE 31 : 4-[[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]méthyl]-1-piperidinecarboxylic acid, 1,1-diméthyléthyl ester

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

30 On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de

35 produit attendu.

Stade 2 : 4-[[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]méthyl]-1-piperidinecarboxylic acid, 1,1-diméthyléthyl ester

On mélange 200 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 5 ml de DMSO et 790 mg (5 équivalent) de 4-amine méthyl-N-Boc-piperidine et on chauffe alors à 100°C pendant environ 3 jours. On laisse revenir à température ambiante. On concentre à sec le DMSO et on reprend en CH₂Cl₂. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant un mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH : 95-5-0,33. On obtient 56 mg de produit attendu.

EXEMPLE 32 : Trans-N-[6-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

Stade 1 : 6-(5-bromo-2,3-dihydro-9H-indol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 7, en utilisant 950 mg de 5-bromo-2,3-dihydro-1H-indole à la place de 737 mg de 5-chloro-2,3-dihydro-1H-indole. On obtient ainsi 1,32 g de produit attendu

Stade 2 : Trans-N-[6-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 350 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus à la place de 306 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7. On obtient 35 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur marron.

EXEMPLE 33 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-(4-morpholinyl)-9H-purine, dihydrochloride

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-(4-morpholinyl)-9H-purine, dihydrochloride

On mélange 230 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 3 ml de DMSO et 370 mg (5 équivalent) de morpholine et on chauffe alors à 120°C pendant environ 16 heures. On laisse revenir à température ambiante. On concentre à sec le DMSO. On empâte dans CH₂Cl₂ (chlorure de méthylène). On sèche sous vide. On reprend dans 5 ml de HCl (8M) et 10 ml d'éthanol on concentre à sec et on obtient 209 mg de produit attendu.

EXEMPLE 34 : (2S)-1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-2-pyrrolidineméthanol

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2 : (2S)-1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-2-pyrrolidineméthanol

On mélange 250 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2 ml de DMSO et 470 mg de (S)-(+)-2-pyrrolidine méthanol. On chauffe alors à 110°C pendant environ 16 heures. On laisse revenir à température ambiante. On empâte dans CH₂Cl₂ (chlorure de méthylène) On sèche sous vide. On obtient 200 mg de produit attendu.

EXEMPLE 35 : (2R)-1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-2-pyrrolidineméthanol

Stade 1 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-2-chloro-9H-purine

On mélange 8 g de dichloro-2,6-purine, 150 ml de butanol, 5,5 g de benzimidazole et porte à une température de 80°C environ 17 heures. On laisse revenir à température ambiante. On essore et lave à l'éther éthylique, on sèche sous vide et on obtient 3 g de

produit attendu.

Stade 2 : (2R)-1-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-2-pyrrolidinéméthanol

On mélange 250 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2 ml de DMSO et 400 ml (4 équivalent) de (R)-(-)-2-pyrrolidine méthanol et on chauffe alors à 120°C pendant environ 5 heures. On laisse revenir à température ambiante. On concentre à sec le DMSO et on reprend en CH₂Cl₂ puis on essore. On obtient 258 mg de produit attendu.

EXEMPLE 36 : 6-(1H-benzimidazol-1-yl)-N-(4-piperidinylméthyl)-9H-purin-2-amine, bis(trifluoroacétate)

On mélange 35 mg du produit de l'exemple 31 avec 1 ml de CH₂Cl₂ et 0,5 ml de TFA 10 % d'anisole. On laisse agiter 2 heures à température ambiante puis on concentre à sec en présence de toluène et de CH₂Cl₂. On obtient ainsi 40 mg de produit attendu.

EXEMPLE 37 : Trans-1-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]-2,3-dihydro-N,N-diméthyl-1H-indole-5-sulfonamide, dihydrochloride

Stade 1 : 1-(2-chloro-9H-purin-6-yl)-2,3-dihydro-N,N-diméthyl-9H-indole-5-sulfonamide

On procède comme au stade 1 de l'exemple 7 en utilisant 1,08 g de 2,3-dihydro-N,N-diméthyl-1H-indole-5-sulfonamide à la place de 737 mg de 5-chloro-2,3-dihydro-1H-indole. On porte à une température de 80°C environ 20 heures. On obtient ainsi 1,628 g de produit attendu.

Stade 2 : Trans-1-[2-[(4-aminocyclohexyl)amino]-9H-purin-6-yl]-2,3-dihydro-N,N-diméthyl-1H-indole-5-sulfonamide, dihydrochloride

On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 379 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus à la place de 306 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7.

On obtient 150 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur crème.

EXEMPLE 38 : Trans-N-[6-(5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine,

5 **dihydrochloride**

Stade 1 : 2-chloro-6-(5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purine

On procède comme au stade 1 de l'exemple 7, en utilisant 658 mg de 5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indole à la place de 737 mg de 5-chloro-2,3-dihydro-1H-indole. On obtient ainsi 1,088 g de produit attendu.

Stade 2 : Trans-N-[6-(5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

15 On procède comme au stade 2 de l'exemple 7 à partir de 290 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus à la place de 306 mg du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 7.

On obtient 87 mg de produit attendu sous forme de cristaux de couleur beige.

EXEMPLE 39 : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE :

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 1.....	0,2 g
25 Excipient pour un comprimé terminé à.....	1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).	

PARTIE PHARMACOLOGIQUE :

Les protéines utilisées dans les tests décrits ci-après sont obtenues selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

1) Test d'inhibition de l'activité de CIV-CDK (CIV1)

a) Préparation des réactifs

-(1)- cocktail enzyme 3X

967 µl Tampon [Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5]
 5 - 0,1 % BSA + 30 µl Cdk2 (1 mg/ml)
 + 3 µl CaCiv1 (0,4 mg/ml)

-(2)- cocktail Inhibiteurs 3X

10 préparer une gamme 3X d'inhibiteur en 3 % DMSO-Tampon
 [Tris-HCl 50 mM - 0,1M NaCl - pH 7,5] - 0,1 % BSA

EXEMPLE de gamme : 200 ; 100 ; 30 ; 20 ; 10 ; 3 ; 2 ; 1 ;
 0,3 ; 0 µM

15

-(3)- cocktail ATP 3X

12,2 µl [³³P]ATP + 305 µl Tampon 10X kinase + 700 µl Eau
 Tampon 10X kinase = 0,5M Tris - 0,1 M MgCl₂ - 1 mM Na₃VO₄
 20 - 10 mM DTT - 15 µM ATP - pH 7,5 + 1 comprimé
 d'inhibiteurs de protéases (Complete EDTA FreeTM) pour
 5 ml de Tampon).

b) Réalisation du test

- 25 1)- mélanger 30 µl du cocktail enzyme 3X (1) avec 30 µl
 du cocktail Inhibiteur 3X (2)
 2)- ajouter 30 µl du cocktail ATP 3X (3) (début de la
 réaction)
 3)- Incuber 30 mn à Température ambiante (20 à 25°C)
 30 4)- arrêter la réaction en ajoutant 250 µl de Tampon
 [Tris-HCl 50 mM - 0,1 M NaCl - pH 7,5] - 0,1 % BSA - 25
 mM EDTA
 5)- répartir 100 µl dans une plaque Coatée avec des
 anticorps dirigés contre le substrat de la réaction
 35 6)- incuber 60 mn à T° ambiante en agitation douce puis
 laver 3 fois avec 300 µl

Tampon [Tris-HCl 50 mM - 0,1 M NaCl - pH 7,5] - 0,05 % Tween20-

9) - Mettre la plaque à sécher 30 mn à 37°C

10) - Mettre à compter dans un compteur à scintillation

5

c) Résultats obtenus exprimés en IC 50 exprimés en micromolaire

	Produit	IC50 en
10	micromolaire	
	Exemple 1	0,8
	Exemple 2	0,5
	Exemple 5	1,1
	Exemple 7	3,6
15	Exemple 8	1,3
	Exemple 15	0,3
	Exemple 16	0,31
	Exemple 18	3,9
	Exemple 19	0,78
20	Exemple 20	1,7
	Exemple 24	0,39
	Exemple 27	4,3
	Exemple 30	0,1
	Exemple 38	4,4

25 2) Test d'inhibition de l'activité de SRC kinase

L'inhibition est déterminée par polarisation de fluorescence, la kinase Abl phosphoryle un peptide détecté par l'ajout d'un anticorps anti phospho-peptide couplé à un marqueur fluorescent.

30 Le test est fait dans un volume final de 50 µl ; tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 25 mM HEPES/NaOH pH 7,6
- 5 mM MgCl₂
- 2 mM MnCl₂
- 35 ▪ 50 µM Na₂VO₄

5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à 25 μ L d'enzyme (12 U/ml final), (Upstate Biotechnology ref 14-117), après 5 minutes d'incubation à température ambiante 10 μ L de PolyGluTyr 4/1 (150 ng/ml final) et 5 10 μ L d'ATP (5 μ M final) sont ajoutés. La détection se fait après 20 minutes d'incubation à température ambiante.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage d'inhibition à 20 μ M

10	Exemple 8	98 %
	Exemple 15	99 %
	Exemple 20	99 %
	Exemple 24	99 %
	Exemple 27	95 %
15	Exemple 30	99 %
	Exemple 32	100 %
	Exemple 38	95 %

3) Test d'inhibition de l'activité de CDK2

20 L'inhibition de l'activité kinase de la Cyclin Dependent kinase 2 (CDK2) est déterminée par la mesure de la phosphorylation de son peptide substrat.

Le test est fait dans un volume final de 50 μ l.
Le tampon d'incubation est le suivant :

- 50 mHepes/NaOH pH 7,5
- 25 ▪ 10 mM MgCl₂
- 1 mM DTT

5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à 25 μ l de tampon d'incubation contenant 0,8 U/ μ L final de l'enzyme ; puis 10 μ L de tampon d'incubation contenant 30 0,0025 mg/ml de substrat peptidique sont ajoutés et enfin 10 μ L de tampon d'incubation contenant 2 mM ATP et de l'ATP radio-marqué [³³P]ATP (0,25 μ Ci) sont ajoutés. La réaction est arrêtée après 10 minutes d'incubation à 37°C.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage
d'inhibition à 20 μ M

Exemple 2 97 %

Exemple 27 97 %

5 Exemple 30 99 %

4) Test d'inhibition de l'activité de CDK1

L'inhibition de l'activité kinase de la Cyclin
Dependent kinase 1 (CDK1) est déterminée par la mesure de
la phosphorylation de son peptide substrat.

10 Le test est fait dans un volume final de 50 μ l.

Le tampon d'incubation est le suivant :

▪ 50 mM Tris/HCl pH 7,5

▪ 10 mM MgCl₂

▪ 100 μ M Na₂VO₄

15 ▪ 2 mM DTT

▪ 40 mM Beta-glycerophosphate

▪ 0,1 mg/ml BSA

5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
25 μ l de tampon d'incubation contenant 0,04 U/ μ L final de
20 l'enzyme ; puis 10 μ L de tampon d'incubation contenant
12,5 μ M final de substrat peptidique sont ajoutés et
enfin 10 μ L de tampon d'incubation contenant 50 μ M ATP et
de l'ATP radio-marqué [33P]ATP (0,5 μ Ci) sont ajoutés. La
réaction est arrêtée après 40 minutes d'incubation à
25 température ambiante.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage
d'inhibition à 20 μ M

Exemple 8 93 %

Exemple 30 99 %

30 5) Test d'inhibition de l'activité de Abl

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par
polarisation de fluorescence, la kinase Abl phosphoryle
un peptide détecté par l'ajout d'un anticorps anti-
phospho-peptide couplé à un marqueur fluorescent.

Le test est fait dans un volume final de 50 μ l ; tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 20 mM Hepes/NaOH pH 7,5
- 5 mM $MgCl_2$
- 5 ▪ 100 μ M Na_2VO_4
- 1 mM DTT
- 100 μ M EDTA/NaOH
- 0,01 % Brij35

5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
 10 25 μ L d'enzyme (1000 U/ml final), (Calbiochem ref 102555), après 5 minutes d'incubation à température ambiante 10 μ L de PolyGT (400 ng/ml final) et 10 μ L d'ATP (5 μ M final) sont ajoutés. La détection se fait après 15 minutes d'incubation à 30°C.

15 > Résultats obtenus exprimés en pourcentage
 d'inhibition à 20 μ M
 Exemple 24 100 %
 Exemple 2 100 %
 Exemple 32 100 %

20 6) Test d'inhibition de l'activité de ZAP kinase

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par polarisation de fluorescence, la kinase ZAP phosphoryle un peptide détecté par l'ajout d'un anticorps anti-phospho-peptide couplé à un marqueur fluorescent.

25 Le test est fait dans un volume final de 50 μ l ; tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 20 mM Tris/HCl pH 7,7
- 7 mM $MnCl_2$
- 50 μ M Na_2VO_4

30 5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
 25 μ L d'enzyme (0,7 μ g/ml final), (Panvera ref P2782),
 après 5 minutes d'incubation à température ambiante 10 μ L
 de PolyGT (300 ng/ml final) et 10 μ L d'ATP (0,25 μ M
 final) sont ajoutés. La détection se fait après 15
 35 minutes d'incubation à température ambiante.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage
d'inhibition à 20 μ M

Exemple 8 98 %

Exemple 20 95 %

5 Exemple 24 96 %

7) Test d'inhibition de l'activité de Caseine kinase II

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par la mesure de la phosphorylation de son peptide substrat.

Le test est fait dans un volume final de 50 μ l.

10 Le tampon d'incubation est le suivant :

▪ 30 mM MES pH 6,9

▪ 15 mM $MgCl_2$

▪ 195 mM KCl

▪ 7,25 mM DTT

15 5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à 25 μ l de tampon d'incubation contenant 1 U/ μ L final de l'enzyme (Tebu, SE-124) ; puis 10 μ L de tampon d'incubation contenant 60 μ M final de substrat peptidique sont ajoutés et enfin 10 μ L de tampon d'incubation
20 contenant 25 μ M ATP et de l'ATP radio-marqué [^{33}P]ATP (0,25 μ Ci) sont ajoutés. La réaction est arrêtée après 30 minutes d'incubation à température ambiante.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage
d'inhibition à 20 μ M

25 Exemple 8 93 %

Exemple 30 97 %

8) Test d'inhibition de l'activité de CAM kinase II

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par la mesure de la phosphorylation de son peptide substrat.

30 Le test est fait dans un volume final de 50 μ l.

Le tampon d'incubation est le suivant :

▪ 20 mM MOPS pH 7,4

▪ 5 mM $MgCl_2$

▪ 5 mM $CaCl_2$

- 1 mM DTT
- 100 μ M Na₂VO₄
- 25 mM Beta-glycerophosphate

5 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
 5 25 μ l de tampon d'incubation contenant 0,2 μ g/ μ L final de
 l'enzyme (Tebu, SE-134) ; puis 10 μ L de tampon
 d'incubation contenant 5 μ M final de substrat et
 1600 U/ml final de calmoduline sont ajoutés et enfin
 10 μ L de tampon d'incubation contenant 20 μ M ATP et de
 10 l'ATP radio-marqué [33P]ATP (0,05 μ Ci) sont ajoutés. La
 réaction est arrêtée après 40 minutes d'incubation à
 température ambiante.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage
 d'inhibition à 20 μ M

15 Exemple 30 98 %

9) Test d'inhibition de l'activité de EGF tyr kinase

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par
 la mesure de la phosphorylation de son peptide substrat.

Le test est fait dans un volume final de 100 μ l.

20 Le tampon d'incubation est le suivant :

- 5 mM Hepes/Tris pH 7,4
- 2 % Glycerol
- 0,2 % tritonX100

10 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
 25 20 μ l de tampon d'incubation contenant 1 U/ μ L final de
 l'enzyme (Tebu, SE-124) ; puis 30 μ L de tampon
 d'incubation contenant 0,43 mg/ml final de substrat
 peptidique sont ajoutés ainsi que 20 μ l de tampon
 d'incubation contenant 0,4 μ M d'enzyme et enfin 20 μ L de
 30 tampon 6 mM tris/HCl pH 7,4, 15 mM MgCl₂ contenant 10 μ M
 ATP et de l'ATP radio-marqué [33P]ATP (0,25 μ Ci) sont
 ajoutés. La réaction est arrêtée après 60 minutes
 d'incubation à 30°C.

➤ Résultats obtenus exprimés en pourcentage

d'inhibition à 20 μM

Exemple 20 100 %

10) Test d'inhibition de l'activité de AKT

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par polarisation de fluorescence, la kinase AKT phosphoryle un peptide détecté par l'ajout d'un anticorps anti phospho-peptide couplé à un marqueur fluorescent.

Le test est fait dans un volume final de 30 μl ; tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 10 ▪ 50 m HEPES pH 7,5
- 0,03 % triton X100
- 10 mM MgCl_2
- 5 % Glycerol
- 1 mM DTT

15 10 μl de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à 5 μL d'enzyme (20 ng final), 5 μL de peptide (1 μM final) et 10 μL d'ATP (80 μM final) sont ajoutés. La détection se fait après 20 minutes d'incubation à 25°C.

➤ Résultats obtenus exprimés en IC_{50} exprimées en micro-molaire

20 Exemple 8 0,46 μM

11) Test d'inhibition de l'activité de FAK

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par polarisation de fluorescence, l'autophosphorylation de FAK est détectée par l'ajout d'un anticorps anti-phosphoprotéine couplé à un marqueur fluorescent.

Le test est fait dans un volume final de 30 μl ; tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 30 ▪ 50 m HEPES pH 7,5
- 0,03 % triton X100
- 10 mM MgCl_2
- 5 % Glycerol
- 1 mM DTT

10 μl de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à

5 μ L d'enzyme (100 ng final), 5 μ L de tampon d'incubation et 10 μ L d'ATP (1 μ M final) sont ajoutés. La détection se fait après 10 minutes d'incubation à 25°C.

- Résultats obtenus exprimés en IC50 exprimées en micro-molaire
- | | |
|------------|-------------|
| Exemple 8 | 2 μ M |
| Exemple 20 | 1,6 μ M |
| Exemple 30 | 1 μ M |

12) Test d'inhibition de l'activité de JNK3

10 L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par polarisation de fluorescence, la kinase JNK3 phosphoryle un peptide détecté par l'ajout d'un anticorps anti-phospho peptide couplé à un marqueur fluorescent.

Le test est fait dans un volume final de 30 μ l ;
15 tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 50 m HEPES pH 7,5
- 0,03 % triton X100
- 10 mM MgCl₂
- 5 % Glycerol
- 20 ▪ 1 mM DTT

10 μ l de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à 5 μ L d'enzyme (40 ng final), 5 μ L de tampon d'incubation contenant 100 ng de substrat et 10 μ L d'ATP (6 μ M final) sont ajoutés. La détection se fait après 30 minutes
25 d'incubation à 25°C.

- Résultats obtenus exprimés en IC50 exprimées en micro-molaire
- | | |
|---------------|--------------|
| Exemple 8 | 0,84 μ M |
| Exemple 1 | 0,29 μ M |
| 30 Exemple 15 | 0,5 μ M |
| Exemple 38 | 0.42 μ M |
| Exemple 26 | 0,31 μ M |
| Exemple 27 | 0,29 μ M |

13) Test d'inhibition de l'activité de GSK3beta

L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par la mesure de la phosphorylation de son peptide substrat.

Le test est fait dans un volume final de 40 µl ;
5 tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 50 m HEPES pH 7,5
- 0,03 % triton X100
- 10 mM MgCl₂
- 5 % Glycerol
- 10 ▪ 1 mM DTT

10 µl de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
5 µL d'enzyme (20 ng final), 5 µL de peptide (1 µM final)
puis 2,5 µL de tampon d'incubation contenant 16 µM ATP et
de 2,5 µL d'ATP radio-marqué [³³P]ATP (50 nCi) sont
15 ajoutés. Après 15 minutes d'incubation à température
ambiante, 10 µl de tampon d'incubation contenant 1 µM de
substrat. La réaction est arrêtée après 30 minutes
d'incubation à 30°C.

➤ Résultats obtenus exprimés en IC₅₀ exprimées en
20 micro-molaire

Exemple 2 0,6 µM

Exemple 26 1,3 µM

Exemple 30 1,5 µM

14) Test d'inhibition de l'activité de PLK1

25 L'inhibition de l'activité kinase est déterminée par
la mesure de la phosphorylation de son peptide substrat.

Le test est fait dans un volume final de 40 µl ;
tous les réactifs sont préparés dans un tampon :

- 50 m HEPES pH 7,5
- 30 ▪ 0,03 % triton X100
- 10 mM MgCl₂
- 5 % Glycerol
- 1 mM DTT

10 µl de l'inhibiteur concentré 10 fois sont ajoutés à
35 5 µL d'enzyme (75 ng final), 5 µL de peptide (1 µM final)

puis 2,5 μ L de tampon d'incubation contenant 40 μ M ATP et de 2,5 μ L d'ATP radio-marqué [33P]ATP (500 nCi) sont ajoutés. Après 15 minutes d'incubation à température ambiante, 10 μ L de tampon d'incubation contenant 192 nM de substrat. La réaction est arrêtée après 60 minutes d'incubation à 37°C.

➤ Résultats obtenus exprimés en IC50 exprimées en micro-molaire

Exemple 18 0,16 μ M

10 Exemple 1 0,21 μ M

15) Détermination de la concentration minimale inhibitrice pour tester la sensibilité des champignons aux antifongiques en milieu liquide: micro méthode

Principe : Un nombre constant de cellules d'une souche donnée est mis en présence de concentrations croissantes d'un antifongique, dans des conditions pris du NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard M27-A. NCCLS, Villanova, Pa.) ; la concentration minimale avec laquelle on observe une réduction du trouble visible de la croissance cellulaire (au moins 80 % par rapport à un contrôle sans produit) est la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de l'antifongique vis-à-vis de la souche testée.

Supplémenter le milieu RPMI 1640 (liquide) sans L-glutamine avec de la L-glutamine (0,3 g/l ou 10,5 ml d'une solution à 200 mM) et tamponner avec 34,54 g/l (0,165 M) de M morpholinepropanesulfonic acid (MOPS).
 30 Stériliser le milieu par filtration. Distribuer 100 μ L de milieu RPMI dans chaque puits d'une microplaque à 96 puits. Distribuer le volume adéquat de la solution d'antifongique dans la première colonne de la microplaque et compléter avec du milieu à 200 μ L. Diluer de 2 en 2 de
 35 façon à établir une gamme de 11 concentrations dans

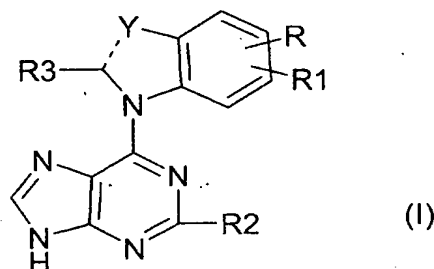
chaque ligne de la microplaque. Le 12ème puits de chaque rangée servira de témoin de croissance. Préparer la suspension cellulaire à partir d'une culture (liquide ou agar) ou d'une ampoule congelée, la diluer en milieu RPMI pour obtenir une suspension cellulaire à 5×10^3 - 2×10^4 cellules/ml. Distribuer 100 μ l de la suspension cellulaire dans la microplaque. La lecture de la CMI pour toutes espèces de *Candida* est faite après 24 - 48 h, pour *Cryptococcus* et *Aspergillus* après 48 - 72 h d'incubation à 37°C en atmosphère normale. La lecture de la CMI est faite par lecture visuelle en déterminant le puits qui contient la plus faible dose d'antifongique qui provoque une inhibition d'au moins 80 % de la croissance du champignon.

15 Résultats des CMI

- Exemple 5 : CMI *Candida glabrata* 64 μ g/ml ; *Candida albicans* 64 μ g/ml
- Exemple 8 : CMI *Candida glabrata* 16 μ g/ml ; *Candida albicans* 16 μ g/ml ; *Aspergillus fumigatus* 32 μ g/ml
- 20 ➤ Exemple 19 : CMI *Candida glabrata* 32 μ g/ml ; *Candida albicans* 16 μ g/ml ; *Aspergillus fumigatus* 32 μ g/ml
- Exemple 20 : CMI *Candida glabrata* 16 μ g/ml ; *Candida albicans* 32 μ g/ml ; *Aspergillus fumigatus* 32 μ g/ml
- Exemple 30 : CMI *Candida glabrata* 64 μ g/ml ; *Candida albicans* 32 μ g/ml
- 25 ➤ Exemple 32 : CMI *Candida glabrata* 64 μ g/ml ; *Candida albicans* 64 μ g/ml

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



10 dans laquelle:

Y représente N, O, S, CHR₃ ou =CR₃

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

15 R et R₁, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cyano, NO₂, NR₄R₅, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, aryle, hétéroaryle,

-S(O)_n-NR₄R₅,

n représente un entier de 0 à 2,

20 R₃ représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO₂, NR₄R₅, trifluorométhyle, aryle,

R₂ représente un radical R₄, OR₄, SR₄ ou NR₄R₅ dans lesquels R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou aryle,

25 NR₄R₅ étant tel que soit R₄ et R₅, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R₄ soit R₄ et R₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique renfermant 4 à 6 chaînons renfermant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou

30 différents choisis parmi N, O et S,

tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,

35 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy, aryle,

hétérocyclique, les radicaux à fonction acide et isostère d'acide et les radicaux $-NHR_4$, $-NalkR_4$, $-COR_4$, $-COOR_4$, $CONalkR_4$ et $-CONHR_4$ dans lesquels R_4 a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle,

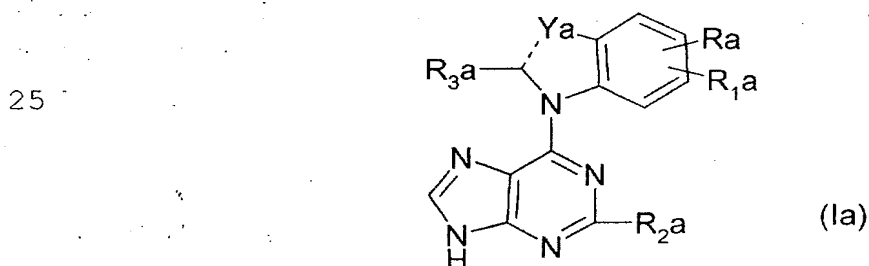
5 tous les radicaux aryle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, hydroxyalkyle et phénylalkyle, tous les radicaux aryle définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

10 tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone, tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant au plus 6 atomes de carbone,

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo+isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables

20 desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :



30 dans laquelle:

Ya représente N, O, S, CHR_{3a} ou $=CR_{3a}$

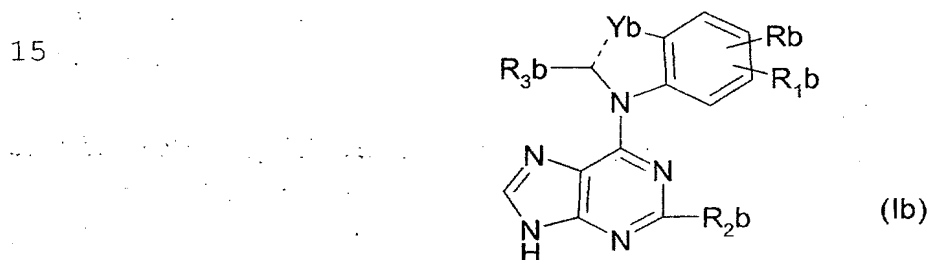
la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

35 Ra et R1a, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cyano,

NO₂, NR_{4a}R_{5a}, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
 phényle, hétéroaryle,
 -S(O)_n-NR_{4a}R_{5a},
 n représente un entier de 0 à 2,
 5 R_{3a} représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO₂,
 amino, alkylamino, dialkylamino, trifluorométhyle et
 phényle,
 R_{2a} représente un radical R_{4a}, OR_{4a}, SR_{4a} ou NR_{4a}R_{5a} dans
 lesquels R_{4a} représente un atome d'hydrogène ou un
 10 radical alkyle, cycloalkyle ou phényle,
 NR_{4a}R_{5a} étant tel que soit R_{4a} et R_{5a}, identiques ou
 différents, sont choisis parmi les valeurs de R_{4a} soit
 R_{4a} et R_{5a} forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels
 ils sont liés un radical pipéridyle, morpholinyle,
 15 pyrrolidinyle ou pipérazinyle éventuellement substitué,
 tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, phényle,
 phénylalkyle et hétérocyclique (comme ceux formés par
 NR_{4a}R_{5a}) définis ci-dessus étant éventuellement
 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
 20 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy, phényle,
 hétérocyclique éventuellement substitué sur N ou C par un
 radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un
 radical alkyle, les radicaux SO₃H, PO(OH)₂, NH-SO₂-CF₃,
 25 NH-SO₂-NH-V et NH-SO₂-NH-CO-V dans lesquels V représente
 un radical phényle, alkyle ou alkényle, les radicaux
 alkényle étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6
 atomes de carbone, et les radicaux -NalkR_{4a}, -NHR_{4a}, -
 COR_{4a}, -COOR_{4a}, -CONalkR_{4a} et -CONHR_{4a} dans lesquels R_{4a}
 30 a la signification indiquée ci-dessus et alk représente
 un radical alkyle,
 tous les radicaux phényle et hétérocyclique définis ci-
 dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou
 plusieurs radicaux alkyle, hydroxyalkyle et phénylalkyle,
 35 tous les radicaux phényle définis ci-dessus étant de plus
 éventuellement substitués par un radical dioxol,.

tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus
 5 renfermant 5 ou 6 atomes de carbone,
 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
 10 et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ia).

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ib) :



dans laquelle:

Yb représente N, CHR_{3b} ou =CR_{3b}

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

25 Rb et R_{1b}, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy, cyano, NO₂, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, phényle, -S(O)_n-NR_{4b}R_{5b},

n représente un entier de 0 à 2,

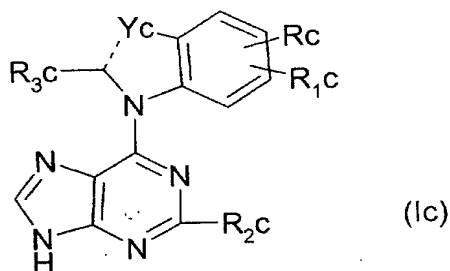
30 R_{3b} représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO₂, amino, alkylamino, dialkylamino, trifluorométhyle et phényle,

R_{2b} représente un radical R_{4b} ou NR_{4b}R_{5b} dans lesquels R_{4b} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

35 cycloalkyle ou phényle,

NR4bR5b étant tel que soit R4b et R5b, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R4b soit R4b et R5b forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle éventuellement substitués, tous les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, phényle, phénylalkyle, hétérocyclique comme pipéridyle, morpholinyle et pyrrolidinyle définis ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou deux radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alcoxy, phényle, tétrahydropyranyle, pipéridyle eux-mêmes éventuellement substitués sur N ou C par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle), et les radicaux -NalkR4a, -NHR4a et -COOR4a dans lesquels R4a a la signification indiquée ci-dessus et alk représente un radical alkyle, tous les radicaux phényle et hétérocyclique définis ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle, hydroxyalkyle et phénylalkyle, tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 4 atomes de carbone, tous les radicaux cycloalkyle définis ci-dessus renfermant 5 ou 6 atomes de carbone, lesdits produits de formule (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ib).

4) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ic) :



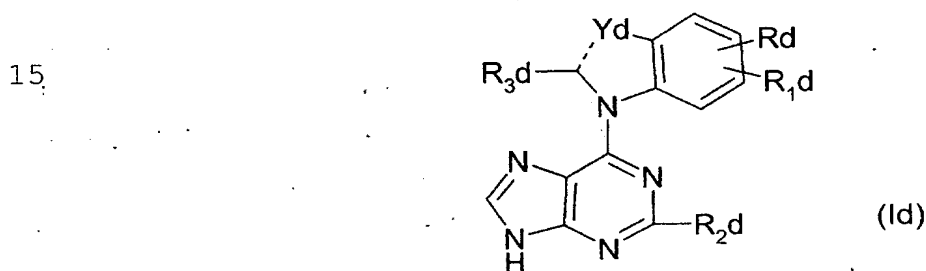
dans laquelle:

- 10 Yc représente N, CH₂ ou CH=,
la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la
liaison correspondante est simple ou double,
Rc et R_{1c}, identiques ou différents, représentent
hydrogène, halogène, hydroxyle, alkyle, alcoxy,
15 phénylalcoxy, phénylalkyle, cyano, NO₂, trifluorométhyle,
trifluorométhoxy, phényle, -S(O)_n-NH₂ éventuellement
substitué sur l'atome d'azote par un ou deux radicaux
alkyle et n représente un entier de 0 à 2,
R_{3c} représente hydrogène, halogène, alkyle, cyano, NO₂,
20 trifluorométhyle et phényle,
R_{2c} représente un radical NR_{4c}R_{5c} dans lesquels soit R_{4c}
et R_{5c}, identiques ou différents, sont tels que R_{4c}
représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
cycloalkyle, phényle ou phénylalkyle,
25 les radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et phénylalkyle
étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
radicaux choisis parmi hydroxyle, amino, carboxy libre,
salifié ou estérifié par un radical alkyle,
tétrahydropyranyle, pipéridyle éventuellement substitué
30 sur N ou C par un radical carboxy libre, salifié ou
estérifié par un radical alkyle,
et R_{5c} représente un atome d'hydrogène ou un radical
alkyle,
soit R_{4c} et R_{5c} forment ensemble avec l'atome d'azote
35 auxquels ils sont liés un radical pipéridyle,
morpholinyle ou pyrrolidinyle, ces radicaux

éventuellement substitués par un radical alkyle, hydroxyalkyle, amino, monoalkylamino ou dialkylamino, tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes

5 de carbone
lesdits produits de formule (Ic) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales
10 et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Ic).

5) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Id) :



20

dans laquelle:

Yd représente N, CH₂ ou CH=,

la ligne en pointillé sur le cycle indiquant que la liaison correspondante est simple ou double,

25 R_d et R_{1d}, identiques ou différents, représentent hydrogène, halogène, alkyle, alcoxy, phénylalkoxy, NO₂, dialkylaminosulfonyl

R_{3d} représente hydrogène ou alkyle,

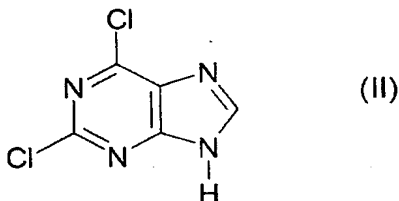
R_{2d} représente un radical NR_{4d}R_{5d} dans lesquels soit R_{4d} et R_{5d}, identiques ou différents, sont tels que R_{4d} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant 1 à 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou deux hydroxyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un
35 radical amino ou hydroxyle, phényle ou phénylalkyle

(1a4C) avec phényle éventuellement substitué par un radical carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle, tétrahydropyranalkyle (ex 28), piperidylalkyle (ex 31, 36) éventuellement substitué sur N ou C par un radical carboxy et R5d représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit R4d et R5d forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical pipéridyle éventuellement substitué par un radical amino, morpholinyle, pyrrolidinyle (ex 34) éventuellement substitué par un radical hydroxyalkyle, tous les radicaux alkyle et alcoxy définis ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone lesdits produits de formule (Id) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Id).

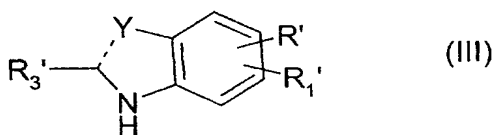
- 6)** Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 dont les noms suivent:
- le Trans-N-[6-(5,6-dichloro-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
 - le Trans-N-[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
 - le Trans-N-[6-(5,6-diméthyl-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
 - le Trans-N-[6-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, monohydrochloride
 - le Trans-N-[6-(5-méthoxy-1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride
 - le Trans-N-[6-(1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride

- le Trans-N-[6-[6-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- le Trans-N-[6-[5-(phénylméthoxy)-1H-benzimidazol-1-yl]-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine
- 5 - le Trans-4-[[6-(1H-benzimidazol-1-yl)-9H-purin-2-yl]amino]-cyclohexanol
- le Trans-N-[6-(2,3-dihydro-5-nitro-1H-indol-1-yl)-9H-purin-2-yl]-1,4-cyclohexanediamine, dihydrochloride.

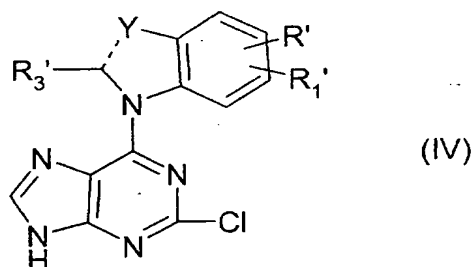
7) Procédé de préparation des produits de formule (I),
 10 telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :



que l'on soumet à l'action d'un composé de formule
 (III) :



25 dans laquelle R', R1' et R3' ont les significations indiquées respectivement à la revendication 1 pour R, R1 et R3, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et Y a la signification indiquée
 30 à la revendication 1, pour obtenir un produit de formule (IV) :



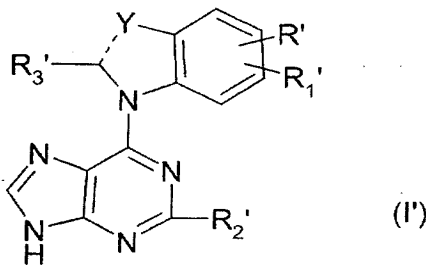
dans laquelle R', R1', R3' et Y ont les significations
5 indiquées ci-dessus,

produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction
avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R2' a la signification indiquée à la
10 revendication 1 pour R2 dans laquelle les éventuelles
fonctions réactives sont éventuellement protégées par des
groupements protecteurs,
pour obtenir un produit de formule (I') :

15



20

dans laquelle R', R1', R2', R3' et Y' ont les
significations indiquées ci-dessus,

les produits de formule (I') ayant la signification
25 indiquée à la revendication 1 pour les produits de
formule (I) dans laquelle les éventuelles fonctions
réactives sont éventuellement protégées par des
groupements protecteurs,

produits de formule (I') qui peuvent être des produits de
30 formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits
de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si
nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de
transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 35 b) une réaction de saponification de fonction ester en
fonction acide,

- c) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
- d) une réaction de transformation de fonction cétone en fonction oxime,
- 5 e) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- f) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 10 g) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- h) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- i) une réaction d'élimination des groupements protecteurs
- 15 que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- j) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- k) une réaction de dédoublement des formes racémiques en
- 20 produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

8) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (Id).

30 9) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 6 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables.

10) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 8 ou 9.

5 11) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques.

10 12) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et
15 coccidioidoses.

13) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
20 traitement de maladies causées par *Candida albicans*.

14) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
25 traitement de la candidose systémique.

15) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ayant des propriétés antifongiques comme inhibiteurs de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans*.

30 16) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis à la

10) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à la revendication 8 ou 9.

5 11) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques.

10 12) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies fongiques telles que notamment les candidoses, aspergilloses, histoplasmoses et
15 coccidioidoses.

13) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
20 traitement de maladies causées par *Candida albicans*.

14) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
25 traitement de la candidose systémique.

15) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
30 traitement de maladies causées par des protéines kinases CIV1 de *Candida albicans*.

revendication 14.

17) Utilisation des compositions telles que définies à la revendication 16 comme agents antifongiques.

18) A titre de produits industriels nouveaux, les
5 composés de formules (IV).

19) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de cancers ou encore pour le traitement de
10 psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie d'Alzheimer.

20) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme
15 médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.

21) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 6, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au
20 traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.

22) Utilisation des produits de formule (I) et/ou de
25 leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis aux revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies liées à un dérèglement de la sécrétion et/ou de l'activité de protéines tyrosines kinases et des
30 sérine/thréonine kinases.

23) Utilisation des produits de formule (I) et/ou de

16) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un inhibiteur de protéines kinases CIV1 de *Candida albicans* tels que définis à la revendication 14.

5 **17)** Utilisation des compositions telles que définies à la revendication 16 comme agents antifongiques.

18) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (IV).

10 **19)** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antimitotiques, en particulier pour la chimiothérapie de cancers ou encore pour le traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes ou de la maladie
15 d'Alzheimer.

20) Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 caractérisées en ce qu'elles sont utilisées comme médicaments antineurodégénératifs notamment anti-apoptose neuronale.

20 **21)** Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 6, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers, au traitement de psoriasis, de parasitoses telles que celles dues à des champignons ou à des protistes, au traitement
25 de la maladie d'Alzheimer ou au traitement d'affections neurodégénératives notamment l'apoptose neuronale.

22) Utilisation des produits de formule (I) et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis aux revendications 1 à 6 pour la préparation de
30 médicaments destinés à la prévention ou au traitement de maladies liées à un dérèglement de l'activité de protéines tyrosines kinases.

leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis aux revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des
5 maladies auto-immunes.

24) Utilisation des produits de formule (I) et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis aux revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de
10 maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

23) Utilisation des produits de formule (I) et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis aux revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de l'immunité, de l'infection, de l'allergie, et des maladies auto-immunes.

24) Utilisation des produits de formule (I) et/ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables tels que définis aux revendications 1 à 6 pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation, les allergies ou les maladies cardiovasculaires.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		FRAV2003/0006
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 01915
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
NOUVEAUX DERIVES DE LA PURINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	BORDON-PALLIER
	Prénoms	Florence
	Adresse	Rue
		37 boulevard Beethoven
		Code postal et ville
		[7][8][2][8][0] GUYANCOURT
	Société d'appartenance (facultatif)	
2	Nom	HAESSLEIN
	Prénoms	Jean-Luc
	Adresse	Rue
		522 rue de la Goutteronne
		Code postal et ville
		[0][1][4][8][0] JASSANS-RIOTTIER
	Société d'appartenance (facultatif)	
3	Nom	
	Prénoms	
	Adresse	Rue
		Code postal et ville
		[][][][][][]
	Société d'appartenance (facultatif)	
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Antony, le 7 mai 2003 <div style="float: right; border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> Aventis Pharma S.A. Fondé de Pouvoir </div>		
Alessandra BOURGOUIN-MULLER		